



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Métastases cérébrales de cancer du sein : traitements systémiques[☆]



Systemic treatment of brain metastases from breast cancer

S. Taillibert^{a,b,c}, R. Conforti^{c,d}, J. Bonneterre^{e,f}, T. Bachelot^g, E. Le Rhun^{e,h,*,i,j,k},
C. Bernard-Marty^l

^a Département de neurologie 2, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Département de radiothérapie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^c Université Pierre-et-Marie-Curie Paris VI, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France

^d Département d'oncologie médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^e Département de sénologie, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, BP 307, 59020 Lille cedex, France

^f Université de Lille Nord-de-France, 365-bis, rue Jules-Guesde, BP 50458, 59658 Villeneuve d'Ascq cedex, France

^g Département de sénologie, centre Léon-Bérard, 28, promenade Léa-et-Napoléon-Bullukian, 69008 Lyon, France

^h Service de neuro-oncologie, département de neurochirurgie, hôpital Roger-Salengro, CHRU, rue Émile-Laine, 59037 Lille cedex, France

ⁱ Laboratoire Prism, université Lille 1, bâtiment SN3 1^{er} étage, 59655 Villeneuve d'Ascq cedex, France

^j Inserm U1192, 59655 Villeneuve d'Ascq cedex, France

^k Groupe de réflexion sur la prise en charge des métastases cérébrales (GRPCMaC), 13273 Marseille cedex 09, France

^l Oncorad, clinique Pasteur, 45, avenue de Lombez, 31300 Toulouse, France

IN F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Reçu le 24 novembre 2014

Accepté le 1^{er} décembre 2014

Mots clés :

Métastases cérébrales

Cancer du sein

Trastuzumab

Lapatinib

Chimiothérapie

Anti-HER-2+

Traitement

R É S U M É

En raison d'un accroissement constant de l'arsenal thérapeutique disponible dans le cancer du sein, et du développement de thérapies ciblées, en particulier ciblant HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*), la survie des patientes s'est améliorée au cours des dernières années. Il en a résulté une augmentation de l'incidence des métastases cérébrales, notamment chez les patientes atteintes d'une tumeur surexprimant HER2. Le neurotropisme des tumeurs exprimant HER2 associé à l'impact favorable majeur du trastuzumab sur la survie des patientes explique cette situation. La prise en charge des métastases cérébrales de cancer du sein est multidisciplinaire et le traitement systémique fait partie intégrante de celle-ci. En effet, les métastases cérébrales sont le plus souvent associées à une atteinte métastatique extracérébrale dont le contrôle est impératif pour obtenir une amélioration de la survie des patientes. Un groupe de travail avec neuro-oncologues, neurochirurgiens, radiothérapeutes et oncologues français s'est constitué pour élaborer des recommandations nationales sur la prise en charge des métastases cérébrales dans le cadre de l'Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocef). Les résultats de ce travail concernant la prise en charge systémique des patientes atteintes de cancer du sein sont détaillés ici.

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

An increase in the incidence of breast cancer patients with brain metastases has been observed over the last years, mainly because the recent development of new drugs including therapies targeting HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) resulted in an increased survival of these patients. With HER2+ patients living longer and the well-known neurotropism of HER2+ tumour cells, the resulting high incidence of brain metastases is not really surprising. Moreover, brain metastases more often occur within a context of existing extracranial metastases. These need to be treated at the same time in order to favourably impact patients' survival. Consequently, the management of breast cancer patients with brain metastases clearly relies on a multidisciplinary approach, including systemic treatment. A working group including neuro-oncologists, neurosurgeons, radiation oncologists and oncologists was created in order

Keywords:

Brain metastases

Breast cancer

Trastuzumab

Lapatinib

Chemotherapy

Anti-HER-2+

Treatment

[☆] Travail soutenu par l'Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocef) – groupe métastases SNC. Le référentiel Anocef métastases cérébrales est disponible sur le site : www.anocef.org/.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emilie.lerhun@chru-lille.fr (E. Le Rhun).

to provide French national guidelines for the management of brain metastases within the “Association des neuro-oncologues d’expression française” (ANOCEF). The recommendations regarding the systemic treatment in breast cancer patients are reported here including key features of their management.

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Chez 5 à 15% des patientes atteintes d’un cancer du sein, une localisation secondaire cérébrale se développe, et le neurotropisme varie selon le phénotype tumoral initial, avec des incidences plus élevées (25 à 50%) pour les cancers triple négatifs ou surexprimant HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) et moins élevées (7,6 à 10,8%) pour les cancers du sein de type luminal A ou B [1–5]. Il faut toutefois noter que le phénotype tumoral peut varier entre la tumeur primitive et la métastase, y compris cérébrale : l’expression de HER2 et des récepteurs des estrogènes et de la progestérone doit être réévaluée dès lors qu’une biopsie est disponible. Le traitement systémique prend actuellement une place de plus en plus importante dans la prise en charge des métastases cérébrales. Il est nécessaire de prendre en compte le volume et le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales et l’évolution de la maladie extracérébrale avant de poser l’indication d’un traitement systémique et de décider du moment de son instauration par rapport à la radiothérapie.

Un groupe de travail constitué de neuro-oncologues, neurochirurgiens, radiothérapeutes et oncologues s’est créé pour élaborer des recommandations nationales sur la prise en charge des métastases cérébrales dans le cadre de l’Association des neuro-oncologues d’expression française (Anocef). Ce travail comportait une partie ciblant la prise en charge systémique des métastases cérébrales secondaires à un cancer du sein, celle-ci est exposée ci-dessous.

2. Chimiothérapie

Bien que peu de cytotoxiques passent la barrière hématoencéphalique lorsque celle-ci est intacte, un certain nombre de ces agents (cyclophosphamide, 5-fluoro-uracile, méthotrexate, adriamycine) ont montré une activité dans le traitement des métastases cérébrales en raison de l’altération de la barrière hématoencéphalique et de la perméabilité vasculaire accrue qui en découle [6,7].

C’est le degré d’efficacité sur le cancer primitif qui est le facteur de choix le plus important à prendre en compte [8]. La prise en charge systémique doit donc être basée sur le phénotype de la tumeur initiale.

Il est possible d’utiliser pour les cibles cérébrales des agents ayant déjà montré une efficacité lors du traitement de localisations systémiques, si celles-ci sont bien contrôlées, car le cerveau pourrait avoir été moins exposé à ces agents (notion de site sanctuaire au niveau du système nerveux central).

Les taux de réponse aux différents agents de chimiothérapie varient de 18 à 68% selon les différentes études présentées dans le [Tableau 1](#) [9–15]. Dans une série ancienne, utilisant des polychimiothérapies à base de cyclophosphamide, anthracyclines, 5-fluoro-uracile, méthotrexate, ou vincristine, les taux de réponse observés au niveau cérébral et systémique étaient similaires et approchaient 50%, dont 10% de réponses complètes avec une durée de réponse médiane de 7 mois [9]. Néanmoins, dans cette série les patientes étaient peu traitées comparativement aux standards actuels : moins de 10% de celles-ci avaient reçu une chimiothérapie adjuvante et la moitié n’avaient pas reçu de chimiothérapie en

situation métastatique. Les autres agents cytotoxiques testés dans cette indication sont la capécitabine, le témozolomide, l’étoposide et les sels de platine [10–15] ([Tableau 1](#)).

À la lecture de ces études, il apparaît que la capécitabine, les anthracyclines et les sels de platine peuvent apporter une nette contribution en termes de taux de réponse, alors que l’efficacité des taxanes semble atténuée en partie en raison de probables problèmes de passages de la barrière hématoencéphalique, même à distance d’une chirurgie ou d’une radiothérapie. Enfin, le témozolomide ne démontre clairement pas d’activité dans cette population tumorale.

De nouveaux agents sont actuellement en cours d’étude, avec des résultats préliminaires plus ou moins prometteurs. Ceux-ci incluent : les épothilones (patupilone, sagopilone), une nouvelle classe d’agents antimicrotubules ; les composés GRN 1005/ANG 1005, qui correspondent à des conjugués entre paclitaxel et peptides spécifiques lui permettant de franchir la barrière hématoencéphalique ; le 2B3-101, qui correspond à de la doxorubicine liposomale pégylée conjuguée au glutathion ; la bérubicine et le RTA 744, dérivés des anthracyclines ; le TPI 287 et le larotaxel, nouveaux taxanes plus aptes à traverser la barrière hématoencéphalique.

3. Thérapies ciblées

3.1. Anti-HER-2

Il existe une concordance d’expression d’HER2 dans les tumeurs primitives et les métastases cérébrales supérieure à 80% [9]. Il a été retrouvé entre 14 et 20% de conversion du statut d’HER2 entre le cancer primitif et les métastases cérébrales (non lié à la chimiothérapie systémique ou au trastuzumab) [9,16].

Chez les patientes atteintes d’un cancer exprimant HER2+ et de métastases cérébrales, un traitement systémique ciblant HER2 est indiqué [17].

3.1.1. Trastuzumab

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur HER2. Son poids moléculaire est de 148 kDa. Le ratio du trastuzumab entre le liquide céphalorachidien et le sérum, évalué sur sept patients, variait de 0,0023 à 0,02. Le passage du trastuzumab est plus important en présence de métastases du système nerveux central (métastases cérébrales ou méningées), en cas de traitement par irradiation cérébrale [18].

Le schéma le plus utilisé prévoit une injection toutes les trois semaines à la dose 6 mg/kg après une dose de charge de 8 mg/kg.

D’après plusieurs études, le trastuzumab est significativement associé à un allongement de la survie globale et retarde le délai d’apparition des métastases cérébrales [19–21]. De plus en plus d’études rétrospectives suggèrent également que la poursuite du trastuzumab après progression cérébrale augmente la durée médiane de survie en comparaison avec des groupes témoins sans trastuzumab [22–25]. Un récapitulatif des études principales est proposé sous forme de tableau ([Tableau 2](#)). Une étude de phase I a récemment exploré la voie intrathécale d’administration

Tableau 1
Taux de réponse des métastases cérébrales aux différents agents de chimiothérapie.

Étude	Protocole	Lésions	n	Nombre de cancers du sein et de métastases cérébrales	Réponse complète (%)	Temps jusqu'à la survie sans progression
Rosner et al., 1986 [9]	Divers (CFP, CFPMV, MPV, A)	Sein	100	100	50	NR
Boogerd et al., 1992 [7]	CMF (n=20) ou FAC (n=2)	Sein	22	22	54	NR
Friedman et al., 2003 [10]	Témozolomide 150 mg/m ² , j 1-7, 15-21, j1=j28	Tumeurs solides	52	15	6	NR
Siena et al., 2003 [11]	Témozolomide 150 mg/m ² , j 1-7, 15-21, j1=j28	Tumeurs solides	62	21	19 (n=21)	1,9 mois
Trudeau et al., 2006 [12]	Témozolomide 150 mg/m ² , j 1-7, 15-21, j1=j28	Sein	19	5	0	NR
Rivera et al., 2006 [13]	Escalade de dose témozolomide + capécitabine	Sein	24	24	18	3 mois
Franciosi et al., 1999 [14]	Cisplatine 100 mg/m ² j1 Étoposide 100 mg/m ² j1, j3, j5	Tumeurs solides	107	56	38 (n=56)	4 mois
Christodoulou et al., 2005 [15]	Témozolomide 150 mg/m ² j1-j5 Cisplatine 75 mg/m ² j1=j21	Tumeurs solides	32	15	40 (n=15)	2,9 mois

NR: non rapporté ; CFP: cyclophosphamide, fluoro-uracile et prednisone ; CFPMV: cyclophosphamide, fluoro-uracile, prednisone, méthotrexate et vincristine ; MPV: mitomycine C, vinblastine et cisplatine ; CMF: cyclophosphamide, méthotrexate et fluoro-uracile ; FAC: fluoro-uracile, doxorubicine (Adriamycine®) et cyclophosphamide.

du trastuzumab pour des patientes avec des métastases intraparenchymateuses [33]. Cette approche par voie intrathécale reste néanmoins à valider dans le traitement des atteintes parenchymateuses.

3.1.2. Lapatinib

Le lapatinib est une molécule de petit poids moléculaire (581 Da) administrée par voie orale et inhibant de façon réversible le domaine tyrosine-kinase de HER1 et HER2. Le ratio de lapatinib entre le liquide céphalorachidien et le sérum, évalué sur deux patientes atteintes de métastases cérébrales, 5 h après la prise de lapatinib, allait de 0,00085 à 0,00130 [34].

Du fait de son petit poids moléculaire, une bonne pénétration intracérébrale était attendue mais les mécanismes inhérents au passage de la barrière hématoencéphalique sont infiniment plus complexes, impliquant en particulier les protéines de transport de la famille ABC (ATP-binding cassette) comportant les protéines P-gp (P-glycoprotein), MRP (multidrug resistance protein) et BCRP (breast cancer resistance protein) [35]. Cela peut expliquer les résultats décevants en termes d'efficacité du lapatinib en monothérapie sur les métastases cérébrales avec des taux de réponse objective de 2,6 à 6% (une réponse partielle) [36,37]. Des taux de réponse allant jusqu'à 20% ont été observés en association avec la capécitabine [37–43] (Tableau 3). Cette association utilisée plus précocement dans une population asymptomatique non traitée par irradiation cérébrale est encore plus intéressante avec un taux de réponse très élevé de 67,4% et un temps moyen jusqu'à progression de 5,5 mois.

Tableau 2
Traitement à base de trastuzumab pour les métastases cérébrales de cancer du sein.

Étude	Nombre de patients	Survie globale médiane avec trastuzumab (mois)	Survie globale médiane sans trastuzumab (mois)	p
Lai et al., 2004 [26]	343	24,9	26,3	0,70
Kirsch et al., 2005 [21]	47 cancer du sein métastatique	26	9	<0,0001
Bartsch et al., 2007 [20]	53 cancer du sein métastatique	21	9 si chimiothérapie 3 si aucun traitement systémique	<0,001
Sawrie et al., 2007 [27]	50	Approximativement 16	Approximativement 8	0,25
Church et al., 2008 [28]	26 cancer du sein métastatique	11,9	3	0,05
Brusfsky et al., 2008 [29]	332 cancer du sein métastatique	17,5	5,5	NR
Nam et al., 2008 [30]	56 cancer du sein métastatique	12,8	4,0	0,0011
Dawood et al., 2008 [22]	280	11,6	6,1	0,03
Verma et al., 2007 [31]	52 cancer du sein métastatique	11,2	NR	NR
Pinder et al., 2007 [32]	29	18	3	0,06
Park et al., 2009 [24]	78 cancer du sein métastatique	13,6	5,5	<0,001

NR: Non réalisé.

Après en médiane 7,8 mois, 74,4% des patientes ont pu bénéficier ensuite de radiothérapie encéphalique.

En revanche, l'étude CEREBEL de phase III, qui comparait l'association de trastuzumab et de capécitabine et celle de lapatinib et de capécitabine chez des patientes indemnes de métastase cérébrale lors de l'inclusion, n'a pas montré de différence sur l'incidence de survenue des métastases cérébrales [44].

3.1.2.1. Association trastuzumab et lapatinib. L'impact du double blocage de HER-2 sur les métastases cérébrales n'est pas encore connu.

3.1.2.2. Association trastuzumab ou lapatinib et radiothérapie. Il n'existe que des données préliminaires de l'administration du trastuzumab ou du lapatinib pendant une radiothérapie encéphalique dans deux études sans bras contrôle [45,46]. Il n'y a donc pas d'information disponible sur la contribution de chacun en plus de l'irradiation. Des études sont en cours.

3.1.3. Nouveaux anti-HER2

De nouveaux anti-HER2 sont en cours de développement : afatinib, nératinib, pertuzumab, T-DM1. L'intérêt de ces molécules dans la prise en charge des métastases cérébrales est peu connu. L'analyse des données de sous-groupes dans l'étude EMILIA comparant le TDM-1 et l'association de capécitabine et de lapatinib chez les patientes atteintes de métastases cérébrales traitées et stables a montré un allongement de la survie avec le TDM-1 [47]. Un cas

Tableau 3

Traitement à base de lapatinib pour les métastases cérébrales de cancer du sein.

Étude	Protocole	n	Chimiothérapie antérieure	Radiothérapie antérieure	Critères de réponse	Réponse objective système nerveux central (%)	Survie sans progression (mois)	Survie globale
Lin 2009 et al., [37]	Lapatinib + capécitabine	50	81 % ≥ 2 trastuzumab + chimiothérapie Progression sous lapatinib seul	100 %	50 % vol, signes neurologiques, corticoïdes, pas de progression systémique Investigateur	20	3,6	NR
Boccardo et al., 2008 [38]	Lapatinib + capécitabine	138	Trastuzumab préalable requis	NR	RECIST	18	Temps médian dans l'étude 2,8 mois 5,1	NR
Sutherland et al., 2010 [39]	Lapatinib + capécitabine	34	82 % 2 chimiothérapie pour métastases cérébrales, trastuzumab préalable requis	94 %	OMS	21	5,1	NR
Metro et al., 2011 [40]	Lapatinib + capécitabine	22	Médiane de 2 traitements à base de trastuzumab pour métastases cérébrales	86 %	OMS	32	5,1	27,9 mois
Lin et al., 2011 [41]	Lapatinib + capécitabine	13	Trastuzumab préalable requis	100 %	50 % vol signes cliniques neurologiques, pas de progression systémique 50 % vol signes cliniques neurologiques, pas de progression systémique	38	NR	NR
Lin et al., 2011 [41]	Lapatinib + topotécane	9	Trastuzumab préalable requis	100 %	NR	0	NR	NR
De Azambuja et al., 2011 [42]	Lapatinib + témozolomide	13	100 % trastuzumab préalable	65 % irradiation encéphalique totale 42 % radiochirurgie	NR	0	2,8	10,9
Bachelot et al., 2013 [43]	Lapatinib + capécitabine	45	93 % trastuzumab préalable	0 %	RECIST	57	5,5	17

NR : non réalisé ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

d'évolution favorable de métastase cérébrale avec le TDM-1 a été rapporté récemment [19].

Des études sont en cours, évaluant le TDM-1, ainsi que d'autres molécules, évérolimus et BKM120, ciblant la voie de la phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K), up-régulée en cas de résistance aux anti-HER2.

3.2. Agents anti-angiogéniques

Les patientes atteintes de métastases cérébrales de cancer du sein ont longtemps été exclues des études cliniques utilisant le bévacizumab. Ce traitement peut désormais être prescrit dans cette population car aucune majoration significative du risque hémorragique intracérébral n'a été montrée [48]. Quelques cas de réponse de longue durée sous bévacizumab avaient initialement été rapportés, avec en particulier un gain symptomatique intéressant [49,50].

Deux études sur l'association d'un agent anti-angiogénique et de sels de platine après irradiation encéphalique ont rapporté des résultats intéressants : un essai associant le bévacizumab et le carboplatine (en plus de trastuzumab si la tumeur exprimait HER2) a donné un taux de réponse cérébrale objective composite (critère objectif principal) de 63 % (selon RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] de 45 %) et avec un nombre médian de huit cycles reçus [51].

Une autre étude a rapporté un taux de réponse cérébrale objective de 60 % avec l'association de bévacizumab, cisplatine et étoposide [52].

Les résultats radiologiques de ces études sont à interpréter en tenant compte de l'effet propre du bévacizumab sur la barrière hématoencéphalique et sur le passage de gadolinium au travers de celle-ci ainsi que sur l'œdème vasogénique.

3.3. Hormonothérapie

Quelques réponses ont été observées sous tamoxifène [53], sous inhibiteur d'aromatase [54–57] ou encore sous acétate de mégestrol [58]. En revanche, aucune réponse sous fulvestrant n'a été rapportée. Il existe donc une place pour ces traitements peu toxiques chez les patientes atteintes de cancer exprimant des récepteurs hormonaux paucisymptomatiques, et d'une maladie cérébrale lentement évolutive, en l'absence d'alternative thérapeutique. Cependant, les cellules tumorales sont généralement devenues résistantes à ce type de traitement au moment de l'apparition des métastases parenchymateuses intracérébrales.

Il est important de noter qu'il existe une conversion du taux des récepteurs des estrogènes et de la progestérone dans 29 à 54,2 % des cas entre tumeur primitive et métastases cérébrales [16,59].

4. Conclusion

Le traitement systémique tient une place certaine dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein compliqué de métastases cérébrales [60], notamment de petit volume et asymptomatique, ce d'autant plus qu'elles surviennent le plus souvent en association avec des métastases extracérébrales. À ce stade, les notions d'effet sanctuaire et de barrière hématoencéphalique sont souvent mal interprétées, résultant en une sous-utilisation de l'arsenal thérapeutique. La connaissance du phénotype tumoral initial et des traitements systémiques antérieurement reçus est indispensable pour guider la prise en charge systémique. Par ailleurs, du fait d'un nombre non négligeable de conversion du statut de HER2 et des récepteurs des estrogènes et de la progestérone, comme dans toute prise en charge d'un cancer du sein métastatique, il est nécessaire de réévaluer le phénotype tumoral de la métastase dès lors qu'une biopsie est disponible. Les patientes chez qui la maladie extracérébrale est contrôlée, ainsi que celles dont le

cancer exprime HER2, justifient une approche thérapeutique agressive compte tenu des bénéfices attendus en termes de survie.

Points importants

- Le phénotype tumoral de HER2 et récepteurs des estrogènes et de la progestérone doit être réévalué dès lors qu'il existe une biopsie disponible.
- La participation à un essai thérapeutique devrait être proposée aux patientes chaque fois que cela est possible.
- L'administration concomitante des nouvelles thérapies par voie systémique avec la radiothérapie encéphalique doit respecter les précautions habituelles et être évitée en l'absence de données de tolérance disponibles.
- À l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve formelle permettant de conclure définitivement en faveur d'une attitude uniformisée concernant le port du casque réfrigérant. Le degré de refroidissement de la moelle osseuse du scalp n'a pas fait l'objet d'études extensives dans la littérature mais, eu égard au risque de piégeage de micrométastases à ce niveau ou à la profondeur de la limitation de circulation et donc de la diffusion (centrifuge veines cérébrales vers les artérols distantes du scalp) de l'agent de chimiothérapie, il est conseillé par précaution de ne pas utiliser un casque réfrigérant.
- La capécitabine, les anthracyclines et les sels de platine peuvent apporter une nette contribution en termes de taux de réponse, contrairement aux taxanes (problème de passage de la barrière hématoencéphalique) et au témozolomide (problème de spectre d'activité).
- Le trastuzumab est associé de manière significative à un allongement de la survie globale et retarde le délai d'apparition des métastases cérébrales.
- L'hormonothérapie est une option en l'absence d'alternative, chez les patientes paucisymptomatiques dont la maladie intra- et extracérébrale hormonosensible évolue lentement.
- Les patientes dont la maladie extracérébrale est contrôlée ainsi que celles dont le cancer exprime HER2 justifient une approche thérapeutique agressive compte tenu des bénéfices attendus en termes de survie.
- Bien que non contre-indiqué dans les métastases cérébrales de cancer du sein non hémorragiques, l'intérêt du bévacizumab dans ce type histologique reste à démontrer compte tenu des données récentes de la littérature.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Groupe de travail métastases SNC Anocéf (par ordre alphabétique) : Antoine Carpentier (Paris), Frédéric Dhermain (Paris), Émilie Le Rhun (Lille), Emmanuel Mandonnet (Paris), Philippe Métellus (Marseille), Georges Noël (Strasbourg), Nicolas Reyns (Lille), Sophie Taillibert (Paris).

Relecteurs du référentiel : Sophie Cousin (Lille), Virginie Pottier (Dechy), Audrey Mailliez (Lille), Claire Giraud (Dechy).

Références

- [1] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaun FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22:2865–72.
- [2] Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698–705.

- [3] Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H, Turker I, Ozisik Y, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast* 2011;20:562–7.
- [4] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271–7.
- [5] Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaut A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008;113:2638–45.
- [6] Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608–17.
- [7] Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992;69:972–80.
- [8] Grimm SA. Treatment of brain metastases: chemotherapy. *Curr Oncol Rep* 2012;14:85–90.
- [9] Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986;58:832–9.
- [10] Friedman HS, Evans B, Reardon DA. Phase II trial of temozolomide for patients with progressive brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:102.
- [11] Siena S, Landonio G, Beaietta E. Multicenter phase II study of temozolomide therapy for brain metastasis in patients with malignant melanoma, breast cancer, and non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:407.
- [12] Trudeau ME, Crump M, Charpentier D, Yelle L, Bordeleau L, Matthews S, et al. Temozolomide in metastatic breast cancer (MBC): a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Ann Oncol* 2006;17:952–6.
- [13] Rivera E, Meyers C, Groves M, Valero V, Francis D, Arun B, et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2006;107:1348–54.
- [14] Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, Di Costanzo F, Fossier V, Tonato M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer* 1999;85:1599–605.
- [15] Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, Aravantinos G, Bamias A, Carina M, et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J Neurooncol* 2005;71:61–5.
- [16] Bachmann C, Grischke EM, Fehm T, Staebler A, Schittenhelm J, Wallwiener D. CNS metastases of breast cancer show discordant immunohistochemical phenotype compared to primary. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:551–6.
- [17] Duchnowska R, Biernat W, Szostakiewicz B, Sperinde J, Piette F, Haddad M, et al. Correlation between quantitative HER-2 protein expression and risk for brain metastases in HER-2+ advanced breast cancer patients receiving trastuzumab-containing therapy. *Oncologist* 2012;17:26–35.
- [18] Ramakrishna N, Temin S, Chandrapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteve FJ, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:2100–8.
- [19] Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood–brain barrier. *Anticancer Drugs* 2007;18:23–8.
- [20] Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, Dieckmann K, Pluschnig U, Altorjai G, et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from HER-2 positive breast cancer. *J Neurooncol* 2007;85:311–7.
- [21] Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, Bhan AK, Ancukiewicz M, Hochberg FH, et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol* 2005;23:2114–6.
- [22] Dawood S, Broglio K, Esteve F, Ibrahim NK, Kau SW, Islam R, et al. Defining prognosis for women breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008;19:1242–8.
- [23] Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:5278–86.
- [24] Park YH, Park MJ, Ji SH, Yi SY, Lim DH, Nam DH, et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer* 2009;100:894–900.
- [25] Karam I, Hamilton S, Nichol A, Woods R, Speers C, Kennecke H, et al. Population-based outcomes after brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer in the Pre-Trastuzumab and Trastuzumab eras. *Radiat Oncol* 2013;8:12.
- [26] Lai R, Dang CT, Malkin MG, Abrey LE. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:810–6.
- [27] Sawrie SM, Guthrie BL, Spencer SA, Nordal RA, Meredith RF, Markert JM, et al. Predictors of distant brain recurrence for patients with newly diagnosed brain metastases treated with stereotactic radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:181–6.
- [28] Church DN, Modgil R, Gugliani S, Bahl A, Hopkins K, Braybrooke JP, et al. Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2008;31:250–4.
- [29] Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011;17:4834–43.
- [30] Nam BH, Kim SY, Han HS, Kwon Y, Lee KS, Kim TH, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 2008;10:R20.
- [31] Verma S, Azzi JS, Vandermeer LA, Spaans JN. Central nervous system (CNS) metastases (mets) in HER2+ metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): patterns of relapse and impact on survival. *J Clin Oncol* 2007;25:6s [Abstract 1017].
- [32] Pinder MC, Chang H, Broglio KR, Michaud LB, Theriault RL, Sahin A, et al. Trastuzumab treatment and the risk of central nervous system (CNS) metastases. *J Clin Oncol* 2007;25:1018 [ASCO Annual Meeting abstract].
- [33] Savva-Bordalo J, Rodrigues ACF, Oliveira J, Pereira D, Afonso N. Phase 1 dose escalation and cohort expansion study of the safety of intrathecal trastuzumab in HER2 positive parenchymal brain metastatic breast cancer: trial protocol. *Ann Oncol* 2014;25:iv134.
- [34] Gori S, Lunardi G, Inno A, Foglietta J, Cardinali B, Del Mastro L, et al. Lapatinib concentration in cerebrospinal fluid in two patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol* 2014;25:912–3.
- [35] Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1068–74.
- [36] Lin NU, Carey LA, Liu MC, Younger J, Come SE, Ewend M, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1993–9.
- [37] Lin NU, Dieras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1452–9.
- [38] Boccardo F, Kaufman B, Baselga J, Dieras V, Link J, Casey MA, et al. Evaluation of lapatinib (Lap) plus capecitabine (Cap) in patients with brain metastases (BM) from HER2+ breast cancer (BC) enrolled in the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) and French Authorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). *J Clin Oncol* 2008;26:1094 [ASCO Annual Meeting abstract].
- [39] Sutherland S, Ashley S, Miles D, Chan S, Wardley A, Davidson N, et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases—the UK experience. *Br J Cancer* 2010;102:995–1002.
- [40] Metro G, Foglietta J, Russillo M, Stocchi L, Vidiri A, Giannarelli D, et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol* 2011;22:625–30.
- [41] Lin NU, Eierman W, Greil R, Campone M, Kaufman B, Steplewski K, et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol* 2011;105:613–20.
- [42] De Azambuja E, Zardavas D, Lemort M, Rossari J, Moulin C, Buttice A, et al. Phase I study of lapatinib (L) and temozolomide (T) combination for the treatment of progressive brain metastases (BM) in HER2 positive metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 2013;24:2985–9.
- [43] Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:64–71.
- [44] Pivrot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PreHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013;14:962–70.
- [45] Chargari C, Idrissi HR, Pierga JY, Bollet MA, Diéras V, Campana F, et al. Preliminary results of whole brain radiotherapy with concurrent trastuzumab for treatment of brain metastases in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:631–6.
- [46] Lin NU, Freedman RA, Ramakrishna N, Younger J, Storniolo AM, Bellon JR, et al. A phase I study of lapatinib with whole brain radiotherapy in patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positive breast cancer brain metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142:405–14.
- [47] Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015;26:113–9.
- [48] Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr UP. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 2010;16:269–78.
- [49] Labidi SI, Bachelot T, Ray-Coquard I, Mosbah K, Treilleux I, Fayette J, et al. Bevacizumab and paclitaxel for breast cancer patients with central nervous system metastases: a case series. *Clin Breast Cancer* 2009;9:118–21.
- [50] Berghoff AS, Sax C, Klein M, Furtner J, Dieckmann K, Gatterbauer B, et al. Alleviation of brain edema and restoration of functional independence by bevacizumab in brain-metastatic breast cancer: a case report. *Breast Care* 2014;9:134–6.
- [51] Lin NU, Gelman RS, Younger WJ, Sohl J, Freedman RA, Sorensen AG, et al. Phase II trial of carboplatin (C) and bevacizumab (BEV) in patients (pts) with breast cancer brain metastases (BCBM). *J Clin Oncol* 2013;31:513 [ASCO Annual Meeting abstract].
- [52] Lu SH, Chen WW, Lin CH, Tseng LM, Yeh DC, Chen BB, et al. Bevacizumab, etoposide, and cisplatin (BEEP) in brain metastases of breast cancer progressing

- from radiotherapy: results of the first stage of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:1079 [ASCO Annual Meeting abstract].
- [53] Pors H, Von Eyben FE, Sorensen OS, Larsen M. Longterm remission of multiple brain metastases with tamoxifen. *J Neurooncol* 1991;10:173–7.
- [54] Madhup R, Kirti S, Bhatt ML, Srivastava PK, Srivastava M, Kumar S, et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer—a case report. *Breast* 2006;15:440–2.
- [55] Navarro Martin LM, Ocana Fernandez A, Rodriguez Sanchez CA, Ruiz Martín I, Cruz Hernández JJ. Dural clinical benefit with exemestane in leptomeningeal metastases of breast cancer. *Clin Trans Oncol* 2005;7:358–60.
- [56] Ito K, Ito T, Okada T, Watanabe T, Gomi K, Kanai T, et al. A case of brain metastases from breast cancer that responded to anastrozole monotherapy. *Breast* 2009;15:435–7.
- [57] Goyal S, Puri T, Julka PK, Rath GK. Excellent response to letrozole in brain metastases from breast cancer. *Acta Neurochir* 2008;150:613–4 [discussion 614–5].
- [58] van der Gaast A, Alexieva-Figusch J, Vecht C. Complete remission of brain metastases to third-line hormonal treatment with megestrol acetate. *Am J Clin Oncol* 1990;13:507–9.
- [59] Sari E, Guler G, Hayran M, Gullu I, Altundag K, Ozisik Y. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer. *Med Oncol* 2011;28:57–63.
- [60] Cao KI, Kirova YM. Place de l'association radiothérapie encéphalique et thérapies systémiques dans le traitement des métastases cérébrales d'un cancer du sein. *Cancer Radiother* 2014;18:235–42.